

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-338464  
(43)Date of publication of application : 27.11.2002

(51)Int.Cl. A61K 31/353  
A61K 35/78  
A61P 21/02  
// C07D311/62

(21)Application number : 2001-143602  
(22)Date of filing : 14.05.2001

(71)Applicant : KIKKOMAN CORP  
(72)Inventor : YAMAKOSHI JUN  
SUZUKI ICHIIJI  
SAITO MINORU

BEST AVAILABLE COPY

## (54) MUSCULAR ATROPHY INHIBITOR

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a muscular atrophy inhibitor enabling muscular atrophy to be inhibited significantly as described in the Examples (See the specification) by the intake of proanthocyanidin as the active ingredient thereof, thus bringing good news to persons suffering from muscular atrophy.

SOLUTION: This muscular atrophy inhibitor is characterized by comprising proanthocyanidin as the active ingredient; wherein the proanthocyanidin is an extract obtained from the squeezed juice of the seeds, rinds or fruits of grapes.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-338464  
(P2002-338464A)

(43) 公開日 平成14年11月27日 (2002. 11. 27)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/353		A 6 1 K 31/353	4 C 0 6 2
35/78		35/78	C 4 C 0 8 6
A 6 1 P 21/02		A 6 1 P 21/02	4 C 0 8 8
// C 0 7 D 311/62		C 0 7 D 311/62	

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願2001-143602 (P2001-143602)	(71) 出願人	000004477 キッコーマン株式会社 千葉県野田市野田250番地
(22) 出願日	平成13年 5 月14日 (2001. 5. 14)	(72) 発明者	山越 純 千葉県野田市野田250番地 キッコーマン 株式会社内
		(72) 発明者	鈴木 一司 千葉県野田市野田250番地 キッコーマン 株式会社内
		(72) 発明者	斉藤 實 千葉県野田市野田250番地 キッコーマン 株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 筋肉萎縮抑制剤

(57) 【要約】

【解決手段】 プロアントシアニジンを含む成分として含有することを特徴とする筋肉萎縮抑制剤及びプロアントシアニジンが、ブドウ種子、果皮又は果実の搾汁液より得られる抽出物である前記記載の筋肉萎縮抑制剤。

【効果】 本発明によれば、プロアントシアニジンを摂取することにより、実験例に示すように顕著に筋肉萎縮を抑制することができ、筋肉萎縮に悩む人々に福音をもたらすものである。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 プロアントシアニジンを含む有効成分として含有することを特徴とする筋肉萎縮抑制剤。

【請求項2】 プロアントシアニジンが、ブドウ種子、果皮又は果実の搾汁液より得られる抽出物である請求項1記載の筋肉萎縮抑制剤。

## 【発明の詳細な説明】

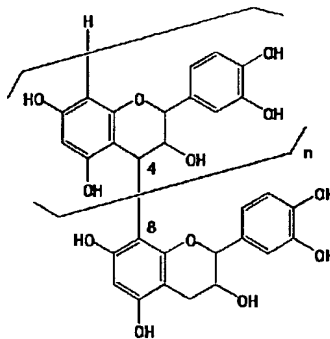
## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、筋肉萎縮抑制剤に関する。本発明は、更に具体的には、経口摂取することにより、通常の筋肉萎縮抑制効果の知られているビタミンE剤等では抑制しにくい筋肉萎縮、例えば、ギブス固定あるいは長期臥床後に発生する（寝たきりに伴う）骨格筋の廃用性萎縮、老化に伴う筋肉萎縮及び微小重力暴露に伴う筋肉萎縮（宇宙空間等での筋肉萎縮）等の抑制剤に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】本出願人は、先にプロアントシアニジンが強い抗酸化作用を有することを見出し、プロアントシアニジンを主成分とする抗酸化剤として特許出願した（特公平3-7232号公報）。又プロアントシアニジンが、ブドウ種子又は果実の搾汁粕から水や含水アルコールで効率よく抽出できることを見出した（特開平3-200781号公報及び特開平11-80148号公報）。プロアントシアニジンは、ポリフェノールの1種で次式

## 【化1】



で表される、フラバン-3-オールまたはフラバン-3,4-ジオールを構成単位として、4-6位又は4-8位で縮合もしくは重合により結合した化合物群であり、各種植物体中に存在する縮合型タンニンである。なお上記構造式は、理解を助けるために4-8位で縮合した場合のみを示している。これらは酸処理によりシアニジン、デルフィニジン、ペラルゴニジン等のアントシアニジンを生成するところから、この名称が与えられているものである。

【0003】そして、上記構成単位の数、2量体、3量体、4量体更に10～30量体以上の高分子のプロシアニジン、プロデルフィニジン、プロペラルゴニジン等のプロアントシアニジン及びそれらの立体異性体等を含むものである。さて骨格筋等の筋肉萎縮は、臨床的に骨折時等

のギブス固定あるいは長期臥床後等に発生してくるもので、その予防は、整形外科領域で解決しなければならない重要な課題の1つである。また、加齢に伴う骨格筋の退行性萎縮は、だれもが避けられない問題であり、これが老人の骨折の原因の1つになっている。一方、微小重力暴露に伴う筋肉萎縮（宇宙空間等での筋肉萎縮）は、今後、人類が、宇宙空間で長期滞在しないしは生活する上で解決しなければならない重要な課題の1つである。これまでに筋肉萎縮を抑制する方法としては、充分な運動やリハビリテーションが挙げられるが、これらだけではその抑制に限界がある。一方、筋肉萎縮抑制剤としては、抗酸化剤のビタミンEあるいは鉄キレート剤であるデフェロキサミンが知られているが、それらの効果は充分なものではなかった（医学のあゆみ、Vol.193, No. 7, 2000, 医歯薬出版（株）、Kondo H., Acta. Physiologica Scand., 142, 527-528(1991)）。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】以上のような状況から、本発明は、筋肉萎縮抑制の抜本的解決法のない現状を打破し、明確な効果を示す筋肉萎縮抑制剤を広く提供することを目的となされたものである。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者等は、前記目的を達成するために、鋭意検討を重ねた結果、プロアントシアニジンが筋肉萎縮を顕著に抑制することを見出し、この知見に基づいて、本発明を完成するに至った。すなわち第一の発明は、プロアントシアニジンを含む有効成分として含有することを特徴とする筋肉萎縮抑制剤である。第二の発明は、プロアントシアニジンが、ブドウ種子、果皮又は果実の搾汁液より得られる抽出物である前記記載の筋肉萎縮抑制剤である。

## 【0006】

【発明の実施の形態】以下に、本発明を詳細に説明する。なお、本発明に記載の筋肉萎縮抑制剤とは、筋肉萎縮を予防遅延及び／又は症状を緩和する作用を有する物質をいう。先ず、本発明に用いられるプロアントシアニジンは、ブドウ、柿、リンゴ、松、大豆、小豆等植物由来のもの、また、ワイン、果実酒、果実ジュース等食品由来のもの等が例として挙げられ、原料の由来あるいは原料の利用部分、製造法、精製法については何ら制限されない。この中で含有量が多いことあるいは糖類等の夾雑物の含量も少ないため、高純度のプロアントシアニジンが抽出によって容易に得られることから、原料としては、ブドウ種子が好適である。ブドウ種子からの抽出以外の方法でプロアントシアニジンを得る方法としては、小豆からの抽出〔有賀等、アグリカルチュラル・バイオリジカル・ケミストリー（Agric. Biol. Chem.）第45巻、2709-2712頁、1981年〕、松の樹皮からの抽出〔R.W. Hemingway等、フィトケミストリー（Phytochemistry）第22巻、275-281頁、1983年〕、リンゴ酒からの分離〔A.G.

H. Lea等、ジャーナル・オブ・サイエンス・オブ・フーズ・アグリカルチャー (J. Sci. Food Agric.) 第29巻、471-477頁、1978年]等が知られている。

【0007】以上のようにして得られたプロアントシアニジンは、液状もしくは半固形状の形態で得られるが、このものから抽出溶媒を減圧留去、スプレードライ、凍結乾燥等の公知の方法によって除去すれば、そのままプロアントシアニジン含有濃縮物や乾燥物として使用することができる。特開平11-80148号公報の実施例に示すように、最適の原料と抽出条件を用いれば、90%以上の高い純度を有するプロアントシアニジン組成物を、簡単に得ることができる。プロアントシアニジンを主成分とする製品は市販もされており、例えば、ブドウ種子を原料とする「KPA」、「グラヴィノール」、「グラヴィノール・スーパー」〔キッコーマン(株)製、りんご未熟果を原料とする「アップルフェノン」〔ニッカウキスキー(株)製〕、海岸松の樹皮を原料とする「ピクノジェノール」〔ホーファーリサーチ社製(スイス)〕等である。経口摂取の場合、プロアントシアニジンの摂取量は、例えば、成人で1日当たり20-1000mg、好ましくは30-400mg程度である。ビタミン類併用時のビタミン摂取量も、成人で1日当たり20-1000mg、好ましくは30-400mg程度である。

【0008】

【発明の効果】本発明によれば、プロアントシアニジンを摂取することにより、実験例に示すように顕著に筋肉萎縮を抑制することができ、筋肉萎縮に悩む人々に福音\*

※をもたらすものである。

【0009】

【実験例】以下に、実験例を示す。

【実験例1】グラヴィノール・スーパー (GVS) のラット後肢筋肉萎縮抑制効果 (GVSとビタミンEとの効果比較試験結果)  
近藤等の方法 (Kondo H., Acta. Physiol. Scand., 142, 527-528(1991)) に従い、ラット後肢筋肉萎縮モデルを作製した。すなわち、13週齢Crj:Wistarラット (♂、6匹/群×3群、18匹) の右後肢足関節にキルシュナー鋼線を挿入し右後肢筋肉を固定し動けなくした。なお、左後肢関節は固定せず自由に動く状態とした。当処置を行なう7日前から処置12日目までの19日間、6匹には普通飼料のみを自由摂取させた (対照群)。別の6匹には普通飼料に1%の割合でGVSを添加した飼料を自由摂取させた (GVS群)。また、6匹には普通飼料を与えながら毎日、ビタミンE (α-トコフェロール) 30mg/kg体重/日×19日間腹腔内投与した (ビタミンE群)。試験終了時に両側後肢のヒラメ筋をサンプリングして湿重量を計測後、各群の左後肢ヒラメ筋湿重量 (非固定側) に対する右後肢ヒラメ筋湿重量 (固定側) の差から萎縮率を算出した。各群ラットの右肢ヒラメ筋の平均萎縮率の結果を表1に示す。GVS群は、対照群に比べ萎縮率の値が小さく、GVSの筋肉萎縮抑制効果が確認された (表1)。一方、ビタミンEには効果がなかった (表1)。

表1

ラット後肢ヒラメ筋の平均萎縮率 (%)

試験群	
対照群	26.47%
GVS群	13.22%

ビタミンE群

36.36%

【0010】

【実験例2】グラヴィノール・スーパー (GVS) のラット後肢筋肉萎縮抑制効果 (GVSとアップルフェノン、ビタミンE及びビタミンCとの効果比較試験結果)  
13週齢Crj:Wistarラット (♂、6匹/群×5群、30匹) を用い上述実験例1と同様にラット後肢筋肉萎縮モデルを作製した。試験群は、当処置を行なう7日前から処置12日目までの19日間、普通飼料のみを自由摂取させた対照群、普通飼料に1%の割合でGVSを添加した飼料を自由摂取させたGVS群、普通飼料に1%の割合でアップルフェノン〔ニッカウキスキー(株)製、りんご未熟果を原料とするプロアントシアニジン、総フラバノール含量: 90%以上〕を添加した飼料を自由摂取させ※

※たアップルフェノン群、普通飼料に1%の割合で酢酸トコフェロールを添加した飼料を自由摂取させたビタミンE群及び普通飼料に1%の割合でビタミンCを添加した飼料を自由摂取させたビタミンC群である。試験終了時に上述実験例1と同様に、各群の左後肢ヒラメ筋湿重量 (非固定側) に対する右後肢ヒラメ筋湿重量 (固定側) の差から萎縮率を算出した。各群ラットの右後肢ヒラメ筋の平均萎縮率の結果を表2に示す。GVS及びビタミンCに筋肉萎縮抑制効果が確認されたが、その効果は、ビタミンCに比べGVSで強かった (表2)。一方、アップルフェノン及びビタミンEには効果がなかった (表2)。

表2

(4)

特開2002-338464

5

6

試験群

ラット後肢ヒラメ筋の平均萎縮率(%)

対照群	23.02%
QVS群	19.62%
アップルフェノン群	23.95%
ビタミンE群	25.33%

ビタミンC群	20.74%
--------	--------

【0011】

\*に説明する。

【実施例】以下に、実施例を示して本発明を更に具体的\*10

実施例

製造例1(内服剤：錠剤)

ブドウ種子抽出物〔キッコーマン(株)製、グラヴィノール・スーパー〕100

mg

乳糖 100mg

デンプン 17mg

ステアリン酸マグネシウム 3mg

以上を1錠分として常法により錠剤化し、錠剤を得た。

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C062 FF56

4C086 AA01 AA02 BA08 MA01 NA14

ZA23 ZA94

4C088 AB56 AC04 NA14 ZA23 ZA94